

Homöopathie bei hyperaktiven Kindern

Ergebnisse einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit Crossover

Die Berner ADS-Doppelblindstudie wurde kürzlich abgeschlossen und ausgewertet. Unter rigorosen Bedingungen während vier Jahren durchgeführt, weist sie eine Wirkung der Homöopathie bei Kindern mit ADS nach: Trotz starkem Carryover-Effekt konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Plazebo und Verum festgestellt werden. Die Studie ergibt eine wissenschaftliche Evidenz für die Wirkung homöopathischer Medikamente bei ADS.

von Dr. med. Heiner Frei

Das ADS ist eine Kombination von verschiedenen kognitiven Störungen mit Hyperaktivität/Impulsivität oder Passivität (ADHD/ADD). Mit einer Prävalenz von 3 bis 5 Prozent handelt es sich um eine der häufigsten Störungen im Kindesalter. Die konventionelle medikamentöse Behandlung besteht in Stimulanzien, welche unter das Betäubungsmittelgesetz fallen. Eltern, welche für ihr Kind solche Medikamente ablehnen, suchen zunehmend homöopathische Alternativen.

Die Homöopathie behandelt Krankheiten mit hoch verdünnten und verschüttelten Substanzen, wobei dasjenige spezifische Medikament gefunden werden muss, welches genau mit der Symptomatik des Patienten übereinstimmt. Da dieser Prozess von präzisen Beobachtungen der Eltern oder Patienten abhängig ist, müssen in der Anfangsphase einer Behandlung nicht selten mehrere Arzneimittel nacheinander verabreicht werden, bis eine optimale Wirkung erreicht ist. Aufgrund der hohen Verdünnungen homöopathischer Arzneimittel wird deren Wirksamkeit immer wieder infrage gestellt.

Bis heute gibt es drei Studien zur Wirkung der Homöopathie beim ADS. Lamont beobachtete in einer einfach verblindeten, plazebokontrollierten Crossover-Studie mit 43 ADS-Kindern signifikante Besserungen. In einer weiteren Studie mit offener klinischer Verlaufsbeobachtung fanden Frei und Thurneysen bei 86 von 115 Kindern (75%) eine Besserung des Conners Global Index um 55 Prozent. Da beide Studien nicht vollständig verblindet waren, können sie jedoch nicht als wissenschaftlicher Beweis

einer Wirkung der Homöopathie betrachtet werden. Zwei grosse Metaanalysen zur Homöopathie kommen zum Schluss, dass deren Wirkungen nicht einfach als Plazeboeffekt interpretiert werden kann. Sie bemängeln aber die unbefriedigende Methodologie der analysierten Studien. Ihre Anregung, bessere Untersuchungen zu bestimmten klinischen Krankheitsbildern durchzuführen, führte zur Planung der Berner ADS-Doppelblindstudie. Diese wurde in einem interdisziplinären Studienteam, bestehend aus der KIKOM (Kollegiale Instanz für Komplementärmedizin der Universität Bern), der Abteilung für Kinderneurologie und Neuropsychologie der Universitätskinderklinik Bern, dem Institut für Mathematische Statistik und Versicherungslehre der Universität Bern (IMSV) sowie der Praxis des Autors, durchgeführt.

Tabelle 1: Conners Global Index

- unruhig oder übermässig aktiv
- stört andere Kinder
- erregbar, impulsiv
- bringt angefangene Dinge nicht zu einem Ende, kurze Aufmerksamkeitsspanne
- ständig zappelig
- unaufmerksam, leicht abgelenkt
- Erwartungen müssen umgehend erfüllt werden, leicht frustriert
- weint leicht und häufig
- schneller und ausgeprägter Stimmungswechsel
- Wutausbrüche, explosives, unvorhersagbares Verhalten

Rating: 0 = gar nicht, 1 = ein wenig, 2 = ziemlich stark, 3 = sehr stark

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Heiner Frei
Spezialarzt FMH für Kinder und Jugendliche
Kreuzplatz 6
3177 Laupen
E-Mail: heiner.frei@hin.ch

Tabelle 2: Arzneimittelliste

Calcium carb. (15)	Mercurius-sol. (3)
Sulfur (8)	Capsicum (1)
Chamomilla (5)	Causticum (1)
Lycopodium (5)	Hyoscyamus (1)
Silicea (5)	Phosphor (1)
Hepar-sulf. (4)	Phosphoricum-ac. (1)
Nux-vom. (4)	Sepia (1)
China (3)	Staphisagria (1)
Ignatia (3)	

(Häufigkeit der Verordnungen in Klammern)

Studiendesign

Durch die bei ADS-Patienten besonders schwierige homöopathische Mittelfindung ist die Verblindung einer solchen Studie erst möglich, nachdem das korrekte individuelle Arzneimittel gefunden worden ist. In der vorausgehenden Arbeit haben die Autoren beobachtet, dass es bei einem Therapieunterbruch in frühen Behandlungsphasen mit Q-Potenzen innerhalb von vier Wochen zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommt, und dass die Wiederaufnahme der Behandlung wiederum zu einer Besserung führt. Diese Verschlechterung kann ausgenutzt werden, um den Unterschied zwischen Placebo und Verum zu untersuchen.

In der *Screening-Phase* der hier vorgestellten Studie wurden alle Kinder zunächst einer offenen individualisierten homöopathischen Behandlung unterzogen. Die-

jenigen, die eine vordefinierte Besserung erreichten, konnten danach an der randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Crossover-Studie teilnehmen. In dieser wurden zwei Gruppen von Kindern parallel untersucht. Die einen erhielten auf Therapiearm A Verum für sechs Wochen, gefolgt von Placebo für sechs Wochen, die anderen auf Therapiearm B Placebo für sechs Wochen, gefolgt von Verum für sechs Wochen, beide Gruppen anschliessend wiederum unverblindet Verum für sechs Wochen (Arm A = VPV, Arm B = PVV). Danach folgte eine offene homöopathische Langzeitbehandlung von unbegrenzter Dauer.

Einschlusskriterien

Für die *Screening-Phase* wurden Kinder beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 6 und 16 Jahren rekrutiert, bei welchen die ADS-Diagnose nach den DSM-IV Kriterien in einer rigorosen neurologischen und neuropsychologischen Untersuchung bestätigt worden war. Sie mussten eine Notwendigkeit zur Behandlung der Symptomatik aufweisen und durften nicht an zusätzlichen chronischen Krankheiten leiden.

In die *Crossover-Studie* konnten Patienten eintreten, die in der *Screening-Phase* unter homöopathischer Behandlung eine Besserung des Conners Global Index von mindestens 50 Prozent oder 9 Punkten erreicht hatten.

Therapeutische Interventionen

Screening-Phase: Die individuelle homöopathische Behandlung erfolgte nach den Richtlinien von Hahnemann und Böninghausen mit Q-Potenzen in täglicher Verabreichung. Jede andere Behandlung wurde sofort oder ausschleichend abgesetzt und der Therapieprozess in vierwöchentlichen Intervallen kontrolliert. Bei ungenügendem Ansprechen musste die homöopathische Verordnung geändert werden.

Crossover-Studie: Beim Erreichen der Einschlusskriterien für die Prüfphase wurden die Patienten an die Universitätskinderklinik zurücküberwiesen. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die randomisierte Zuteilung auf Therapiearm A oder B. Die Patienten, deren Eltern, der behandelnde Arzt und die Untersucher waren bezüglich der Therapie völlig verblindet, und der behandelnde Arzt hatte während der Prüfphase auch keinen Kontakt mit Eltern und Patienten. Kinder mit akuten Erkrankungen, ernsthaften Unfällen oder schwer wiegenden sozialen Ereignissen während der Prüfphase wurden gemäss dem *Intention-to-treat-Prinzip* nicht einfach von der Endanalyse ausgeschlossen, sondern soweit wie möglich in die Auswertung miteinbezogen.

Langzeitverlauf: Nach der zweiten Crossover-Periode erhielten alle Patienten wieder eine unverblindete Verumbehandlung.

Messwerte

Als primärer Messwert diente das Eltern-Rating des Conners Global Index (CGI) (vgl. *Tabelle 1*). Der CGI, ein Fragbogen für Verhaltensänderungen (QCB) sowie Untertests von HAWIK-III, K-ABC, VLMT und TAP wurden zu Beginn der *Screening-Phase*, vor und nach jeder Crossover-Periode und sechs Wochen nach der Crossover-Periode 2 evaluiert. Um Lerneffekte zu minimieren, waren nur wenige dieser Untersuchungen identisch mit denjenigen, die zur Diagnosestellung verwendet wurden.

14 Wochen nach der Crossover-Studie füllten Eltern und Lehrer nochmals die Conners Parent/Teacher Rating Scales (CP/TRS) aus. Eine abschliessende Beurteilung des CGI erfolgte unabhängig

Tabelle 3: Resultate der Screening-Phase: Unterschiede in den Wahrnehmungsleistungen zwischen Diagnosestellung und Beginn der Crossover-Studie (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest)

Messwert (Outcome-Variable)	Median der Unterschiede	Differenz %*	p-Wert**	Wirkung
Ganzheitliches visuelles Erkennen (GS ^a , K-ABC)	-3	10,1	0,0001	Besserung
Impulsivität (Go/NoGo, SD ^b , TAP)	-13	17,0	0,1044	Besserung
Impulsivität (Go/NoGo, Median ^c , TAP)	17,5	16,2	0,0001	Besserung
Impulsivität (Go/NoGo, Fehler, TAP)	-43	104,2	0,0001	Besserung
Geteilte Aufmerksamkeit (SD ^b , TAP)	-30,5	24,1	0,0001	Besserung
Geteilte Aufmerksamkeit (Median ^c , TAP)	-32	44,3	0,0001	Besserung
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen, TAP)	-29	24,6	0,0001	Besserung
Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler, TAP)	-30,5	27,1	0,0001	Besserung

*Veränderungen im Vergleich zu den Testwerten vor Behandlung

**p < 0,05 bedeutet einen signifikanten Leistungsunterschied zwischen Diagnose und Beginn der Crossover-Periode 1

^aGestalt schliessen, ^bStandardabweichung der Reaktionszeit, ^cMedian der Reaktionszeit

Tabelle 4:
Resultate der Crossover-Studie: Parameterschätzungen und p-Werte der Outcome-Variablen (SAS Version 8)

Messwerte (Outcome-Variablen)	Effekt*	Parameterschätzung	p-Wert	Verum-Wirkung
Conners Global Index ^A (Primärer Endpunkt)	Behandlung	-1,67	0,0479	Besserung
	Periode	2,19	0,0102	
Verbaler Verlust nach Interferenz ^B (VLMT)	Behandlung	-11,27	0,0328	Besserung
	Periode	-2,52	0,6294	
Emotionale Stabilität ^C (QCB)	Behandlung	0,45	0,0693	Besserung
	Periode	-1,07	< 0,0001	
Reaktion auf unerwartete Ereignisse ^D (QCB)	Behandlung	0,29	0,1001	Besserung
	Periode	-0,67	0,0003	
Erkennen von visuellen Details ^E (BE, HAWIK-III)	Behandlung	-0,61	0,0302	Verschlechterung
	Periode	-0,92	0,0013	
Visuell-räumliche Organisation ^F (MO, HAWIK-III)	Behandlung	-0,63	0,0632	Verschlechterung
	Periode	0,18	0,5843	

*Der Behandlungseffekt bezieht sich auf den mittleren Unterschied innerhalb des Patienten zwischen Verum und Placebo. Der Periodeneffekt bezieht sich auf den mittleren Unterschied innerhalb des Patienten zwischen den Perioden, also Periode 1 bis Periode 2. Die Tests A und B messen die Intensität der Symptome, negative Behandlungseffekte bedeuten eine Besserung. Tests C, D, E and F messen Fähigkeiten, positive Behandlungseffekte bedeuten eine Besserung.

VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, BE: Bilder ergänzen, QCB: Fragebogen für Verhaltensänderungen, MO: Mosaik

vom aktuellen Zustand des Kindes bei der spätest möglichen Kontrolluntersuchung durch den behandelnden Arzt.

Randomisierung, Verblindung und statistische Auswertung

Das IMSV generierte eine Randomisierungsliste und versiegelte die Zuordnungen zu Arm A oder B in fortlaufend nummerierten Briefumschlägen. Diese wurden dem Arzneimittelhersteller Spagyros überreicht, welcher die homöopathischen Arzneimittel und Placebos produzierte. Hatte ein Kind die Einschlusskriterien für die Prüfphase erreicht, so wurde Spagyros schriftlich informiert. Die teilnehmenden Familien erhielten das spezifische Medikament (Verum oder Placebo) für die vorgesehene Behandlungsphase per Post zu Beginn jeder Crossover-Periode zugesandt. Placebos bestanden aus 20-prozentigem Alkohol (in der Anwendung analog dem Verum 1:1000 verdünnt) und waren vom Verum in Verpackung, Beschriftung, Farbe, Geruch oder Geschmack nicht zu unterscheiden. Zwischen Spagyros einer-

seits und den Studienteilnehmern, dem behandelnden Arzt und den untersuchenden Psychologen andererseits gab es keine Kommunikation während der Prüfphase, ausgenommen wenn ein Kind aufgrund von unerwarteten Schwierigkeiten die Prüfphase verlassen musste. Die statistische Auswertung durch das IMSV erfolgte ebenfalls verblindet, das heißt, dass die Statistiker nicht wussten, welchem Therapiearm die Patienten zugeordnet waren.

Resultate

Rekrutierung und Teilnehmerfluss

Von 140 rekrutierten Kindern erfüllten 83 die Einschlusskriterien und traten in die Screening-Phase ein. Der mittlere CGI-Wert bei Eintritt betrug 19 (Range 15–25). 70 Kinder (84%) erreichten die Einschlusskriterien für die Crossover-Studie, und 62 Kinder nahmen auch daran teil. Die nachfolgenden Daten wurden nur bei den 62 Teilnehmern der Crossover-Studie erhoben.

Resultate der Screening-Phase

Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 5,1 Monaten (SD 3,20, Range 1–18 Monate) erreichten die Patienten die Einschlusskriterien für die Crossover-Studie, mit einem mittleren CGI-Wert von 8 (Range 4–15). Die erfolgreich verwendeten Medikamente sind in *Tabelle 2* aufgeführt. Einige der neuropsychologischen Untersuchungen waren sowohl bei Diagnosestellung als auch beim Eintritt in die Crossover-Studie durchgeführt worden und erlaubten einen Vergleich des unbehandelten Zustandes mit den Wirkungen der homöopathischen Behandlung. Dabei konnten hochsignifikante Besserungen in der Fähigkeit, visuelle Details zu erkennen, in der geteilten Aufmerksamkeit und der Impulsivität festgestellt werden (vgl. *Tabelle 3*).

Resultate der Crossover-Studie

Von den 62 Patienten fielen 3 während der ersten und 1 während der zweiten Crossover-Periode aus der Studie. Drop-out-Gründe waren zunehmende Tics, Verhaltensstörungen und eine reaktive Depression. Die Patienten wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip ebenfalls in die Endanalyse einbezogen.

Der Vergleich des Behandlungseffekts (within-patient differences) zeigt, dass der CGI unter Verum gegenüber Placebo durchschnittlich um 1,67 Punkte abnimmt. Diese Besserung ist statistisch signifikant, mit einem p-Wert von 0,0479 und einem 95-Prozent-Vertrauensintervall (CI) von -3,316–0,016.

Die exploratorische Untersuchung von 70 neuropsychologischen Parametern während der Crossover-Studie ergab zusätzlich einige bemerkenswerte Unterschiede des Verhaltens und der Wahrnehmungsleistungen (within-patient differences) zwischen Placebo- und Verumbehandlung: eine signifikant bessere Resistenz gegen verbale Interferenz (VLMT) während der Verumphase ($p = 0,0328$) und einen Trend zur Stabilisierung der Stimmung und der Reaktion auf unvorhergesehene Ereignisse ($p = 0,0693$ resp. $p = 0,1001$). Im Gegensatz dazu verminderte sich aber die Aufmerksamkeit für essenzielle visuelle Details ($p = 0,0302$), und es zeigte sich eine Tendenz zu verminderten visuo-konstruktiven

Tabelle 5: Resultate der Langzeitbehandlung: Unterschiede in den Conners Parents/Teachers Rating Scales zwischen Diagnose und Verlaufsuntersuchung 14 Wochen nach der Crossover-Studie (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest)

Eltern-Rating	Median der Unterschiede	Differenz %	p-Wert	Wirkung
Verhalten	3,5	42,5	0,0001	Besserung
Lernen/Aufmerksamkeit	3	36,5	0,0001	Besserung
Psychosomatik	1	46,7	0,0004	Besserung
Impulsivität/Hyperaktivität	3	41,5	0,0001	Besserung
Schüchternheit/Ängstlichkeit	1	39,5	0,0001	Besserung
Conners Global Index	7	43,3	0,0001	Besserung
Lehrer-Rating				
Verhalten	3	36,4	0,0347	Besserung
Impulsivität/Hyperaktivität	2	28,0	0,1932	Besserung
Passivität	2	27,8	0,1194	Besserung
Conners Global Index	3	30,8	0,0561	Besserung

Leistungen ($p = 0,0632$) unter Verum (vgl. Tabelle 4).

Vergleiche der Conners-Parent-Rating-Scale (CPRS)-Bewertungen zwischen dem Zustand vor Behandlung und 14 Wochen nach der Crossover-Studie zeigen hochsignifikante Besserungen in allen Rubriken, diejenigen der Conners Teacher Rating Scale (CTRS) zum Teil signifikante Besserungen (vgl. Tabelle 5). Der mittlere CGI der 62 Kinder sank ebenfalls hochsignifikant von 19 (Range 15–25) vor Behandlung auf 7 (Range 2–15) bei der abschliessenden Untersuchung durchschnittlich 19 Monate nach Therapiebeginn (Besserung 63%, $p < 0,0001$) (vgl. Abbildung).

Diskussion

Die randomisierte Doppelblindstudie weist unter rigorosen Bedingungen eine Wirkung der Homöopathie bei Kindern mit ADS nach, wobei das angewendete Studiendesign auch eine individuelle Verschreibung der homöopathischen Medikamente ermöglichte.

Der CGI-Unterschied zwischen Placebo und Verum war jedoch aufgrund eines sehr starken Carryover-Effekts mit 1,67 CGI-Punkten kleiner als erwartet. Ein weiterer Grund für den relativ geringen Unterschied ist ein unerwarteter CGI-Anstieg in Crossover-Periode 1 unter Verum auf Behandlungsast A: Eltern und Kinder scheinen Placebo in der ersten Crossover-Periode eher erwartet zu haben als in der zweiten. In der zweiten Crossover-Periode konnte das Phänomen nicht mehr beobachtet werden, was zu einem signifikanten CGI-Abfall in der

Verumgruppe führte, während der Wert unter Placebo unverändert hoch blieb. Sechs Wochen nach der Crossover-Studie lagen beide Therapieäste unter Verum wieder auf den CGI-Werten vor der Prüfphase.

Die exploratorische Prüfung einer grösseren Anzahl kognitiver Funktionen in der Crossover-Studie ergab wegen Lerneffekten und dem starken Carryover-Effekt keine zuverlässig interpretierbaren Ergebnisse. Der Verlauf einiger kognitiver Funktionen in der Screening-Phase hingegen zeigt hochsignifikante Besserungen der visuellen Wahrnehmung, der Impulsivität und der geteilten Aufmerksamkeit. Aus der Literatur ist ersichtlich, dass auch Stimulanzien Wahrnehmungsdefizite von ADS-Patienten bessern. Um hier die quantitativen Aspekte genauer zu untersuchen, wäre eine Studie mit vergleichbaren Patienten unter Homöopathie, Stimulanzien und Placebo wertvoll. Die CGI- und CPRS-Werte verminderten sich im Verlauf der Langzeitbeobachtung ebenfalls hochsignifikant um 37 Prozent bis 63 Prozent, das heisst, dass die Intensität der ADS-Symptome schwächer wurde und deutliche Besserungen im emotionalen und sozialen Bereich sowie im Schulverhalten zu Stande kamen. Die Frage, ob diese Langzeitbesserungen einen Behandlungseffekt darstellen oder einfach durch eine spontane Änderung in der Entwicklung der Kinder zu Stande kamen, lässt sich aus den Studiendaten nicht sicher beantworten. Der Verfasser hat beobachtet, dass bei einem Therapieabbruch nach einer homöopathischen Langzeitbehandlung die erreichte Besserung bei vielen Kindern erst nach einer länge-

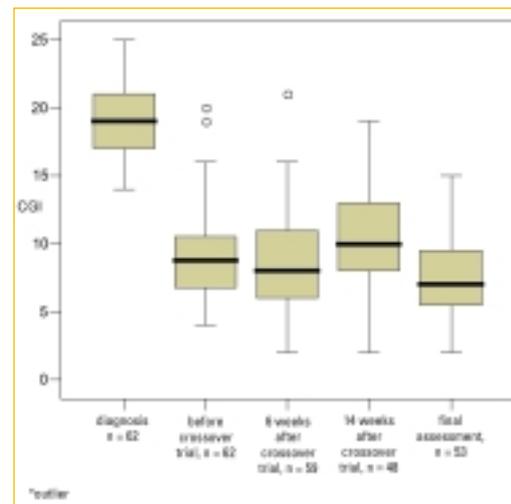


Abbildung: CGI-Werte bei Diagnosestellung und im Langzeitverlauf (Mediane, Quartile, Range)

ren Latenzzeit von mehreren Monaten abnimmt. Ein solcher Verlauf kann nicht durch eine spontane Entwicklung der Kinder erklärt werden, und ist hochsuggestiv für einen Behandlungseffekt.

Schlussfolgerungen

Trotz einem sehr starken Carryover-Effekt und trotz der therapieunabhängigen Erwartungshaltung in der Crossover-Periode 1, welche beide die Differenz Placebo/Verum herabminderten, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Verum nachgewiesen werden. Die Homöopathie kann damit als eine wissenschaftlich fundierte Methode zur Behandlung hyperaktiver Kinder betrachtet werden. Limitierend sind allerdings der Zeitbedarf, bis eine subanzielle Besserung erreicht wird, die Abhängigkeit von der Beobachtungsgabe der Eltern und die nur begrenzte Anzahl an homöopathischen Ärzten. ☉

Literatur beim Verfasser.

Originalpublikation: Frei H. et al.: Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind placebo controlled trial. Eur J Ped 2005, 164/12: 758–767.

Service

- Weiterführende Literatur: Die homöopathische Behandlung von Kindern mit ADS/ADHS. Heiner Frei. Haag. September 2005. Fr. 67.90. ISBN: 3-8304-7201-3
- Adressen behandelnder Ärztinnen unter www.sahp.ch und www.svha.ch